

EXTERNAL PREPARATION FOR SKIN**Publication number:** JP2004002277 (A)**Publication date:** 2004-01-08**Inventor(s):** KATO EIKO; TSUZUKI SATOSHI; TAKADA JIRO; KARUBE YOSHIHARU;
MATSUNAGA KAZUHISA; KOBAYASHI SHIZUKO**Applicant(s):** SHOWA DENKO KK**Classification:****- international:** A61K8/00; A61K8/49; A61K31/355; A61P17/16; A61P43/00; A61Q19/00;
A61K8/00; A61K8/30; A61K31/352; A61P17/00; A61P43/00; A61Q19/00; (IPC1-
7): A61K7/48; A61K7/00; A61K31/355; A61P17/16; A61P43/00**- European:****Application number:** JP20020312011 20021028**Priority number(s):** JP20020312011 20021028; JP20010331581 20011029; JP20020110106 20020412**Abstract of JP 2004002277 (A)**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an external preparation for the skin in which solubility and emulsifiability of tocopherol in the skin care preparation for the skin are improved and a tocopherol aminoalkylcarboxylic acid ester containing no substituent group on the N-atom and/or its salt is efficiently converted into active type tocopherol in skin tissue and a cosmetic containing the same. ;

SOLUTION: The external preparation for the skin comprises the tocopherol aminoalkylcarboxylic acid ester containing no substituent group on the N-atom and/or its salt. The cosmetic contains the external preparation for the skin. Especially the external preparation for the skin and the cosmetic are readily prescribed by using the tocopherol aminoalkylcarboxylic acid ester salt. ; COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2277

(P2004-2277A)

(43) 公開日 平成16年1月8日 (2004.1.8)

(51) Int. Cl.⁷

F 1

テーマコード (参考)

A 61 K 7/48

A 61 K 7/48

4 C 0 8 3

A 61 K 7/00

A 61 K 7/00

D

4 C 0 8 6

A 61 K 31/355

A 61 K 31/355

A 61 P 17/16

A 61 P 17/16

A 61 P 43/00

A 61 P 43/00 1 2 3

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2002-312011 (P2002-312011)	(71) 出願人	000002004
(22) 出願日	平成14年10月28日 (2002.10.28)		昭和電工株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2001-331581 (P2001-331581)		東京都港区芝大門1丁目13番9号
(32) 優先日	平成13年10月29日 (2001.10.29)	(74) 代理人	100118740
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 柿沼 伸司
(31) 優先権主張番号	特願2002-110106 (P2002-110106)	(72) 発明者	加藤 詠子
(32) 優先日	平成14年4月12日 (2002.4.12)		千葉県千葉市緑区大野台一丁目1番1号
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	昭和電工株式会社研究開発センター内
			続木 敏
			千葉県千葉市緑区大野台一丁目1番1号
		(72) 発明者	昭和電工株式会社研究開発センター内
			高田 二郎
			福岡県福岡市西区生松台一丁目19番14号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚外用剤におけるトコフェロールの溶解性、乳化性を改善し、皮膚組織内で活性型トコフェロールへの変換が効率的に行われる皮膚外用剤及びそれを含有する化粧品を提供すること。

【解決手段】 N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩を含有することを特徴とする皮膚外用剤及びそれを含有する化粧品により上記課題を解決できた。特に、トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルの塩を用いることにより、皮膚外用剤、化粧品として、処方しやすくなった。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩を含有する皮膚外用剤。

【請求項2】

トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが、 α -トコフェロール誘導体、 β -トコフェロール誘導体、 γ -トコフェロール誘導体および δ -トコフェロール誘導体から選ばれる1種以上の化合物である請求項1に記載の皮膚外用剤。

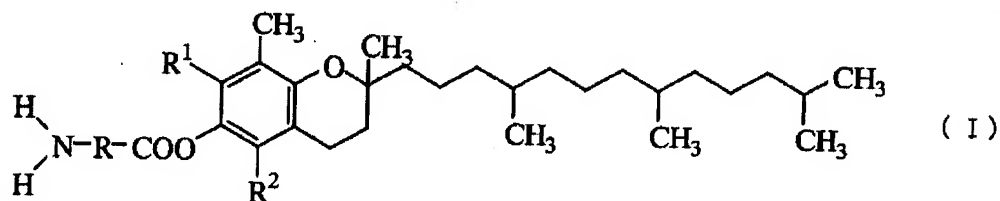
【請求項3】

トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが、 α -トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルまたは γ -トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルである請求項2に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】

N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが下記一般式(I)

【化1】



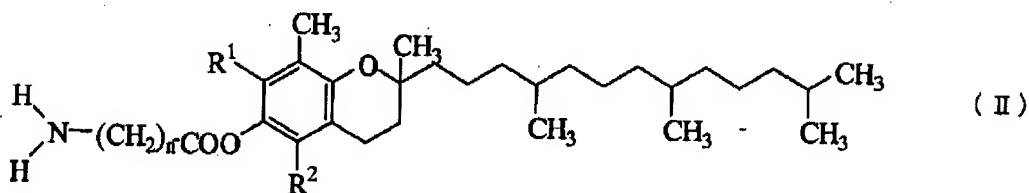
(式中、 R^1 、 R^2 は水素原子またはメチル基を表し、Rは置換基を有していてもよい分岐状または直鎖状アルキレン基を表す。)

で示される化合物からなる請求項1ないし3のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項5】

N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが下記一般式(II)

【化2】



(式中、 R^1 、 R^2 は水素原子またはメチル基を表し、nは1～7の整数を表す。)

で示される化合物からなる請求項1ないし4のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項6】

塩がハロゲン化水素酸であることを特徴とする請求項1ないし5のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項7】

塩が有機酸塩であることを特徴とする請求項1ないし5のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項8】

ハロゲン化水素酸が塩酸であることを特徴とする請求項6に記載の皮膚外用剤。

【請求項9】

N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又は

10

20

30

40

50

その塩の含有量が0.01～10質量%である請求項1ないし8のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項10】

トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩がトコフェロールグリシンエステルの塩である請求項1ないし9のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項11】

皮膚外用剤が、ローション、ゲル状外用剤または乳液であることを特徴とする請求項1ないし10のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【請求項12】

請求項1ないし11のいずれかに記載の皮膚外用剤を含む化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩を配合することを特徴とする皮膚外用剤および化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】

ビタミンEとして知られているトコフェロール類（ α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール等）およびその誘導体である酢酸トコフェロールおよびニコチン酸トコフェロール等は、抗酸化作用、生体膜安定化作用、免疫賦活作用、血行促進作用等の効能効果を呈するとして知られており、古くから医薬品、化粧品、飼料等に配合されている。

【0003】

しかし、これらは油溶性であり、水溶液や水を基剤としたエマルジョンに均一に分散することは困難であった。また、医薬品、化粧品において可溶化状態またはエマルジョン状態として調整する場合、一般的に非イオン性界面活性剤を用いれば均一に分散することが可能であるが、非イオン性界面活性剤のなかには刺激性の高いものや環境汚染の原因物質となるものもあり、安全性の面などからも好ましくないと考えられ、その改良が望まれていた。

【0004】

また、トコフェロール類は単体では酸化されやすく不安定であるため、多くの場合酢酸エステルやニコチン酸エステル、コハク酸エステル等の有機酸エステルの誘導体として用いられている。これらが生体でトコフェロールとしての生理活性を発現するにはエステル結合の部分がエステラーゼ等の酵素により加水分解される必要があるが、その変換速度は必ずしも十分ではなく組織内濃度を高める効果は低く、より変換されやすい誘導体の開発が望まれている。

【0005】

一方、トコフェロール類の誘導体としては特許文献1にビタミンE-アミノ酸エステル類が記載されている。しかし、ここに記載されているビタミンE-アミノ酸エステル類は油状またはワックス状であり、医薬品、化粧品において可溶化状態又はエマルジョン状態として調整することが困難であることは容易に類推される。

【0006】

さらに、特許文献1にはビタミンE-アミノ酸エステルのアミノ酸として、L-メチオニン、 β -アラニン、L-システイン、L-シスチン、バリン、ロイシン、フェニルアラニン、セリン、チロシン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、グルタミン酸のみが例示されており、グリシンについての例示はない。また、塩としての記載はない。

【0007】

【特許文献1】

特願昭58-203982号公報

【0008】

10

20

30

40

50

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、皮膚外用剤におけるトコフェロールの溶解性、乳化性、分散性を改善し、皮膚組織内で活性型トコフェロールへの変換が効率的に行われるN原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／またはその塩を提供することを目指す。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩が有用な溶解性および乳化能および分散性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

さらに、本発明者は、N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩が、皮膚組織内で活性型トコフェロールへ効率的変換されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】

すなわち、本発明は以下の事項に関する。

【1】N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩を含有する皮膚外用剤。

【2】トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが、 α -トコフェロール誘導体、 β -トコフェロール誘導体、 γ -トコフェロール誘導体および δ -トコフェロール誘導体から選ばれる1種以上の化合物である上記【1】に記載の皮膚外用剤。

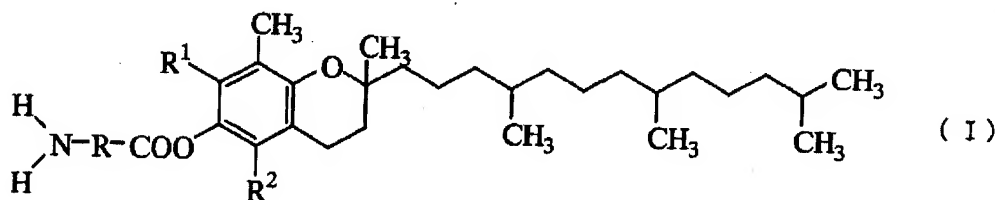
【0012】

【3】トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが、 α -トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルまたは γ -トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルである上記【2】に記載の皮膚外用剤。

【4】N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが下記一般式（I）

【0013】

【化3】



30

（式中、 R^1 、 R^2 は水素原子またはメチル基を表し、Rは置換基を有していてもよい分岐状または直鎖状アルキレン基を表わす。）

で示される化合物からなる上記【1】ないし【3】のいずれかに記載の皮膚外用剤。

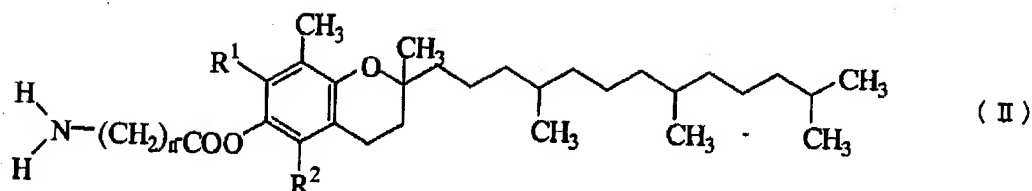
【0014】

40

【5】N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルが下記一般式（II）

【0015】

【化4】



(式中、 R^1 、 R^2 は水素原子またはメチル基を表し、 n は 1～7 の整数を表す。)
 で示される化合物からなる上記 [1] ないし [4] のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【0016】

[6] 塩がハロゲン化水素酸であることを特徴とする上記 [1] ないし [5] のいずれかに記載の皮膚外用剤。

[7] 塩が有機酸塩であることを特徴とする上記 [1] ないし [5] のいずれかに記載の皮膚外用剤。

[8] ハロゲン化水素酸が塩酸であることを特徴とする上記 [6] に記載の皮膚外用剤。

【0017】

[9] N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩の含有量が 0.01～10 質量%である上記 [1] ないし [8] のいずれかに記載の皮膚外用剤。

[10] トコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩がトコフェロールグリシンエステルの塩である上記 [1] ないし [9] のいずれかに記載の皮膚外用剤。

【0018】

[11] 皮膚外用剤が、ローション、ゲル状外用剤または乳液であることを特徴とする請求項 1 ないし 10 のいずれかに記載の皮膚外用剤。

[12] 上記 [1] ないし [11] のいずれかに記載の皮膚外用剤を含む化粧品。

【0019】

【発明の実施の形態】

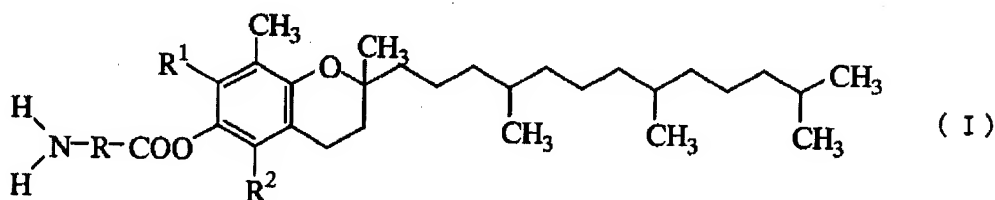
まず、本発明の N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル誘導体、及び本発明の皮膚外用剤に用いられる N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩について説明する。尚、本発明でいう N原子に置換基を有しないとは、アミノアルキルカルボン酸のアミノが、アルキルカルボン酸基以外の置換基を有していないことをいう。

【0020】

N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル誘導体は、例えば下記一般式 (I) で示される化合物であり、

【0021】

【化5】



(式中、 R^1 、 R^2 は水素原子またはメチル基を表し、 R は置換基を有していてもよい分岐状または直鎖状アルキレン基を表わす。)
 で示すことができる化合物及び／又はその塩である。

【0022】

上記式から明らかなとおり、本発明におけるトコフェロールは、 α -、 β -、 γ -、 δ -トコフェロール誘導体を使用することができる。

それらの中でも、 R^1 、 R^2 がメチルの α -トコフェロール、または R^1 がメチルで R^2 が水素原子の γ -トコフェロールが好ましく用いられる。

【0023】

これらトコフェロール誘導体は、クロマノール環の2位に不斉炭素を有するので、*d*体、*d*l体などの立体異性体が存在するが、本発明はこれらの異性体の何れをも含むことはいうまでもない。

【0024】

本発明のN原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル誘導体において、アミノアルキルカルボン酸は、D体、L体、DL体の何れでもかまわないが、生物活性等を考慮すると、L体またはDL体が好ましい。

【0025】

本発明において、塩が好ましく、塩としてはハロゲン化水素酸塩が好ましく、特に好ましくは、HCl塩、HBr塩などをあげることができる。
このうちHCl塩としたものは水への溶解性が増し、また性状が粉末となるため取扱いが容易になるという利点を有している。

【0026】

また、本発明における塩として好ましい有機酸類としては、アルカン酸、直鎖アルケン酸、飽和二塩基酸、アルカンジペンタエン酸、アルカントリペンタエン酸、アルカンテトラペンタエン酸、ヒドロキシステアリン酸、 α -ヒドロキシ酸、アミノ酸等が挙げられる。

【0027】

本発明において皮膚外用剤に含有するN原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩の中でも、トコフェロールグリシンエステル及び／又はその塩が好適に用いられる。

【0028】

本発明のN原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル誘導体の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法を述べれば以下の通りである。

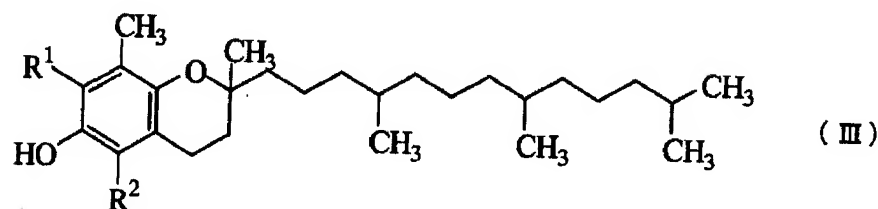
なお、好ましい例として $R = (CH_2)_n$ (n は1~7の整数を表す。)の場合で説明

【0029】

一般式 (I I I)

【0030】

【化6】



【0031】

(式中、 R^1 、 R^2 は水素原子またはメチル基を表す。)
で表されるトコフェロールと、下記一般式 (I V)

【0032】

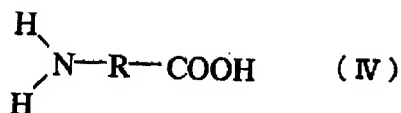
【化7】

10

20

30

40



【0033】

(式中、Rは置換基を有していてもよい分岐状または直鎖状アルキレン基を表わす。) 10
で表されるアミノアルキルカルボン酸、もしくはその反応性酸誘導体またはこれらのハロゲン化水素酸塩または有機酸塩のような塩のいずれかと、常法によりエステル化反応を行うことにより、容易に得ることができる。

【0034】

遊離のアミノアルキルカルボン酸を用いて直接、エステル化を行う際は、通常ジシクロヘキシルカルボジイミド、N、N-ジサクシニミドオキサレートなどの活性エステル化試薬(脱水剤)の存在下で反応を行うことが好ましい。この際の溶媒としてはジリジンが最も好ましい。

【0035】

上記N原子に置換基を有しないアミノアルキルカルボン酸は、必要により例えばN-tert 20
ブトキシカルボニル(BOC)基、ベンジルオキシカルボニル基または2-ニトロベンゼンスルホニル基などでアミノ基を保護したアミノアルキルカルボン酸を用い、反応終了後、脱保護基化することが好ましい。

【0036】

また、反応性酸誘導性を用いる方法においては、酸ハライドとりわけ、酸クロライドを用いる方法が好ましい。

【0037】

なお、N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルのハ 30
ロゲン化水素酸塩を製造する場合は、一旦エステル体を製造し、その後、常法によりハロゲン化水素酸(気相または溶液)と反応させるなどの常法によりハロゲン化水素酸塩としてもよいし、あらかじめ、出発物質として上記一般式(IV)で表されるようなN原子に置換基を有しないアミノアルキルカルボン酸のハロゲン化水素酸塩を用いてもよい。

【0038】

なお、N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステルの有 40
機酸塩を製造する場合は、一旦エステル体を製造し、その後、常法により有機酸(気相または溶液)と反応させるなどの常法により有機酸塩としてもよいし、あらかじめ、出発物質として上記N原子に置換基を有しないアミノアルキルカルボン酸の有機酸塩を用いてもよい。

【0039】

かくして得られるN原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エ 40
ステル及び/又はその塩は、単体のトコフェロールに比べ、溶解性、乳化性に優れるものである。さらに皮膚外用剤として適用したときには、皮膚組織中のエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼにより容易に加水分解されて、活性な遊離型のトコフェロールを生成する。

【0040】

従って本発明のN原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エス 50
テル及び/又はその塩は、抗酸化作用、生体膜安定化作用、免疫賦活作用、血行促進作用等の効能効果を期待する皮膚外用剤の有効成分として使用することが可能である。

【0041】

本発明の皮膚外用剤は、N原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボ

ン酸エステル及び／又はその塩を配合してなる皮膚外用剤に関するものであるが、とりわけハロゲン化水素酸塩を配合してなる皮膚外用剤は、化粧品として好適に用いることができる。

【0042】

本発明の化粧品としては、例えばスキンミルク、スキนครリーム、ファンデーションクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、シェービングクリーム、クレンジングフォーム、化粧水、ローション、パック、シャンプー、リンス、育毛剤、養毛剤、染毛剤、整髪料、歯磨き、うがい剤、パーマネントウェーブ剤、軟膏、入浴剤、ボディークリーム等が広義には含まれ、使用時に皮膚に接触させるものなら種類を問わない。また使用者の性別、老若を問わない。

【0043】

また、本発明の皮膚外用剤には、本発明の効果を損なわない範囲で、一般に皮膚外用剤に用いられる成分を配合することができ、例えば、化粧品原料基準第二版注解、日本公定書協会編、1984（薬事日報社）、化粧品原料基準外成分規格、厚生省薬務局審査課監修、1993（薬事日報社）、化粧品原料基準外成分規格追補、厚生省薬務局審査課監修、1993（薬事日報社）、化粧品種別許可基準、厚生省薬務局審査課監修、1993（薬事日報社）、および化粧品原料事典、平成3年（日光ケミカルズ）等に記載されている薬剤等が使用できる。

【0044】

【実施例】

以下、本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれら実施例になんら限定されるものではない。なお、実施例中の配合量は質量％である。

【0045】

実施例1

ローション1

1) α -トコフェロールグリシンエステル塩酸塩	2.00
2) エタノール	5.00
3) プロピレングリコール	5.00
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
5) 精製水	87.8

（実施例1の製造方法）

1)～4)を均一に分散溶解し、しなながら5)に添加し目的のローション1を得る。

【0046】

比較例1

ローション2

1) 酢酸 α -トコフェロール	2.00
2) エタノール	5.00
3) プロピレングリコール	5.00
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
5) 精製水	87.8

（比較例1の製造方法）

1)～4)を均一に分散溶解し、しなながら5)に添加し目的のローション2を得る。

【0047】

（結果）

実施例1において得られたローション1は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例1においては均一に溶解または分散することができず、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0048】

実施例2

ローション3

1) α -ートコフェロールグリシンエステル塩酸塩	
2) フロビレングリコール	0. 1 0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	5. 0 0
4) 精製水	0. 2 0
(実施例2の製造方法)	9 4. 7

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなから4) に添加し目的のローション3を得る。
【0049】

比較例2

ローション4

1) 酢酸 α -ートコフェロール		
2) フロビレングリコール	0. 1 0	10
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	5. 0 0	
4) 精製水	0. 2 0	
(比較例2の製造方法)	9 4. 7	

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなから4) に添加し目的のローション4を得る。
【0050】

(結果)

実施例2において得られたローション3は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例2においては均一に溶解または分散することができず、油滴の浮遊が確認され、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0051】

20

実施例3

ローション5

1) α -ートコフェロールグリシンエステル塩酸塩	
2) フロビレングリコール	0. 1 0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	5. 0 0
4) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム	0. 2 0
5) 精製水	8. 0 0
(実施例3の製造方法)	9 2. 7

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなから予め4) を溶解した5) に添加し目的のローション5を得る。

30

【0052】

比較例3

ローション6

1) 酢酸 α -ートコフェロール		
2) フロビレングリコール	0. 1 0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	5. 0 0	
4) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム	0. 2 0	
5) 精製水	8. 0 0	
(比較例3の製造方法)	9 2. 7	

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなから予め4) を溶解した5) に添加し目的のローション6を得る。

40

【0053】

(結果)

実施例3において得られたローション5は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例3においては均一に溶解または分散することができず、油滴の浮遊が確認され、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0054】

実施例4

ゲル状外用剤1

50

- 1) α -ートコフェロールグリシンエステル塩酸塩
 2) グリセリン
 3) ミリスチン酸オクチルドデシル
 (実施例4の製造方法)

10.0
 20.0
 70.0

1) を 2) に均一に分散し、しなながら 3) に添加し目的のゲル状外用剤 1 を得る。

【0055】

比較例4

ゲル状外用剤2

- 1) 酢酸 α -ートコフェロール
 2) グリセリン
 3) ミリスチン酸オクチルドデシル
 (比較例4の製造方法)

10.0
 20.0
 70.0

10

1) を 2) に均一に分散し、しなながら 3) に添加し目的のゲル状外用剤 2 を得る。

【0056】

(結果)

実施例4において得られたゲル状外用剤1は半透明ゲル状の外観を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例4においてはゲル形成がなされなかった。

【0057】

実施例5

乳液1

- 1) α -ートコフェロールグリシンエステル塩酸塩
 2) フロビレングリコール
 3) パラヒドロキシ安息香酸メチル
 4) メチルフェニルポリシロキサン
 5) 精製水

5.00
 10.0
 0.20
 20.0
 64.8

20

(実施例5の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) に添加し目的の乳液1を得る。

【0058】

比較例5

乳液2

- 1) 酢酸 α -ートコフェロール
 2) フロビレングリコール
 3) パラヒドロキシ安息香酸メチル
 4) メチルフェニルポリシロキサン
 5) 精製水

5.00
 10.0
 0.20
 20.0
 64.8

30

(比較例5の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) に添加し目的の乳液2を得る。

【0059】

(結果)

実施例5において得られた乳液1は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例5においてはエマルジョン形成がされず、乳液を得ることができなかった。

40

【0060】

実施例6

乳液3

- 1) α -ートコフェロールグリシンエステル塩酸塩
 2) フロビレングリコール
 3) パラヒドロキシ安息香酸メチル
 4) メチルフェニルポリシロキサン
 5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム

5.00
 10.0
 0.20
 20.0
 8.00

50

6) 精製水

62.8

(実施例6の製造方法)

1)を2)~4)に均一に分散溶解し、しながら5)を予め溶解した6)に添加し目的の乳液8を得る。

【0061】

比較例6

乳液4

1) 酢酸 α -トコフェロール

5.00

2) フロビレングリコール

10.0

3) パラヒドロキシ安息香酸メチル

0.20

4) メチルフェニルポリシロキサン

20.0

5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム

3.00

6) 精製水

62.8

(比較例6の製造方法)

1)を2)~4)に均一に分散溶解し、しながら5)を予め溶解した6)に添加し目的の乳液4を得る。

【0062】

(結果)

実施例6において得られた乳液8は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例6においてはエマルジョン形成がされず、乳液を得ることができなかった。

10

20

【0063】

実施例7

乳液5

1) α -トコフェロールグリシンエステル塩酸塩

5.00

2) 水素添加大豆リン脂質

10.0

3) パラヒドロキシ安息香酸メチル

0.20

4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド

20.0

5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム

2.00

6) 精製水

62.8

(実施例7の製造方法)

1)を2)~4)に均一に分散溶解し、しながら5)を予め溶解した6)に添加し目的の乳液5を得る。

【0064】

比較例7

乳液6

1) 酢酸 α -トコフェロール

5.00

2) 水素添加大豆リン脂質

10.0

3) パラヒドロキシ安息香酸メチル

0.20

4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド

20.0

5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム

2.00

6) 精製水

62.8

(比較例7の製造方法)

1)を2)~4)に均一に分散溶解し、しながら5)を予め溶解した6)に添加し目的の乳液6を得る。

【0065】

(結果)

実施例7において得られた乳液5は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例7においては、乳液は得られたものの数日後に相分離が観察され、良好な経時安定性を得ることはできなかった。

40

【0066】

実施例8及び比較例8

皮膚浸透性評価

(方法)

φ35mmのプラスチックシャーレ内に、各々1)~3)を含有するダルベッコMEM培地を1mlずつ入れ、ナイロンメッシュ、レンズペーパーを順に敷く。その上に、ヘアレスマウス背部より摘出した皮膚を、表皮がレンズペーパーに接触するようにして置く。このとき真皮側は乾燥を防ぐためパラフィルムで覆う。

【0067】

1) 未添加

2) α-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩

0.50

3) 酢酸α-トコフェロール

0.50

37℃、4時間経過後に、皮膚をリン酸緩衝水溶液で洗浄しホモジナイズして皮膚内のα-トコフェロール量を測定した。α-トコフェロールの定量は、高速液体クロマトグラフィー法により行った。

【0068】

高速液体クロマトグラフィーの測定条件は以下の通り。

カラム: Shodex ODS Pak F-411

温度: 40℃

溶離液: メタノール/アセトニトリル=7/3 (0.02M 酢酸、0.02M 酢酸ナトリウムを含有)

流速: 0.7ml

検出: 蛍光 Ex 298nm Em 325nm

【0069】

(結果)

1) 10nmol/g皮膚

2) 24nmol/g皮膚

3) 11nmol/g皮膚

α-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩で処理を行ったものは、皮膚内のα-トコフェロール量が有意に増加していた。

【0070】

実施例9及び比較例9

ヒト表皮角化細胞によるα-トコフェロールへの変換

(方法)

市販の正常ヒト表皮角化細胞を添付の培地で培養し、集細胞して凍結融解法により破碎する。この細胞破碎液に、終濃度が1mMとなるように1)~3)を添加し37℃で2時間保持し、反応液中に遊離するα-トコフェロール量を測定した。α-トコフェロールの定量は、実施例8、比較例8と同様の条件で、高速液体クロマトグラフィー法により行った。

【0071】

1) 未添加

2) α-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩

3) 酢酸α-トコフェロール

【0072】

(結果)

1) 検出限界以下

2) 37.5nmol/ml細胞懸濁液

3) 0.5nmol/ml細胞懸濁液

α-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩を添加した細胞破碎液中では、α-トコフェロール量が有意に増加していた。

10

20

30

40

50

【0073】

実施例10

ローション7

1) γ-ブチロラクトングリシンエステル塩酸塩	2.00
2) エタノール	5.00
3) フロビレングリコール	5.00
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
5) 精製水	87.8

(実施例10の製造方法)

1)～4)を均一に分散溶解し、しなから5)に添加し目的のローション7を得る。 10

【0074】

比較例10

ローション8

1) 酢酸γ-ブチロラクトン	2.00
2) エタノール	5.00
3) フロビレングリコール	5.00
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
5) 精製水	87.8

(比較例10の製造方法)

1)～4)を均一に分散溶解し、しなから5)に添加し目的のローション8を得る。 20

【0075】

(結果)

実施例10において得られたローション7は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例10においては均一に溶解または分散することができず、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0076】

実施例11

ローション9

1) γ-ブチロラクトングリシンエステル塩酸塩	0.10
2) フロビレングリコール	5.00
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) 精製水	94.7

30

(実施例11の製造方法)

1)～3)を均一に分散溶解し、しなから4)に添加し目的のローション9を得る。

【0077】

比較例11

ローション10

1) 酢酸γ-ブチロラクトン	0.10
2) フロビレングリコール	5.00
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) 精製水	94.7

40

(比較例11の製造方法)

1)～3)を均一に分散溶解し、しなから4)に添加し目的のローション10を得る。

【0078】

(結果)

実施例11において得られたローション9は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例11においては均一に溶解または分散することができず、油滴の浮遊が確認され、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0079】

実施例 1 2

ローション 1 1

1) γ-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩	0. 1 0
2) フロビレングリコール	5. 0 0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0
4) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム	3. 0 0
5) 精製水	9 2. 7

(実施例 1 2 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなながら予め 4) を溶解した 5) に添加し目的のローション 1 1 を得る。

【0080】

10

比較例 1 2

ローション 1 2

1) 酢酸γ-トコフェロール	0. 1 0
2) フロビレングリコール	5. 0 0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0
4) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム	3. 0 0
5) 精製水	9 2. 7

(比較例 1 2 の製造方法)

1) ~ 3) を均一に分散溶解し、しなながら予め 4) を溶解した 5) に添加し目的のローション 1 2 を得る。

【0081】

20

(結果)

実施例 1 2 において得られたローション 1 1 は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 1 2 においては均一に溶解または分散することができず、油滴の浮遊が確認され、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0082】

実施例 1 3

ゲル状外用剤 3

1) γ-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩	1 0. 0
2) グリセリン	2 0. 0
3) ミリスチン酸オクチルドデシル	7 0. 0

30

(実施例 1 3 の製造方法)

1) を 2) に均一に分散し、しなながら 3) に添加し目的のゲル状外用剤 3 を得る。

【0083】

比較例 1 3

ゲル状外用剤 4

1) 酢酸γ-トコフェロール	1 0. 0
2) グリセリン	2 0. 0
3) ミリスチン酸オクチルドデシル	7 0. 0

40

(比較例 1 3 の製造方法)

1) を 2) に均一に分散し、しなながら 3) に添加し目的のゲル状外用剤 4 を得る。

【0084】

(結果)

実施例 1 3 において得られたゲル状外用剤 3 は半透明ゲル状の外観を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 1 3 においてはゲル形成がなされなかった。

【0085】

実施例 1 4

乳液 7

1) γ-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩	5. 0 0
-------------------------	--------

50

2) フロビレングリコール	10.0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0
5) 精製水	64.8

(実施例14の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) に添加し目的の乳液 7 を得る。

【0086】

比較例 14

乳液 8

1) 酢酸γ-tertコフェロール	5.00	10
2) フロビレングリコール	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0	
5) 精製水	64.8	

(比較例14の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) に添加し目的の乳液 8 を得る。

【0087】

(結果)

実施例14において得られた乳液7は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例14においてはエマルジョン形成がされず、乳液を得ることができなかった。 20

【0088】

実施例 15

乳液 9

1) γ-tertコフェロールグリシンエステル塩酸塩	5.00	
2) フロビレングリコール	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0	
5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム	3.00	
6) 精製水	62.8	30

(実施例15の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 9 を得る。

【0089】

比較例 15

乳液 10

1) 酢酸γ-tertコフェロール	5.00	
2) フロビレングリコール	10.0	
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20	
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0	
5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム	3.00	40
6) 精製水	62.8	

(比較例15の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 10 を得る。

【0090】

(結果)

実施例15において得られた乳液9は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例15においてはエマルジョン形成がされず、乳液を得ることができなかった。

【0091】

実施例 16

乳液 11

1) γ-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩	5.00
2) 水素添加大豆リン脂質	10.0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.0
5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム	2.00
6) 精製水	62.8

(実施例 16 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 11 を得る。

10

【0092】

比較例 16

乳液 12

1) 酢酸γ-トコフェロール	5.00
2) 水素添加大豆リン脂質	10.0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.0
5) アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム又はナトリウム	2.00
6) 精製水	62.8

20

(比較例 16 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなながら 5) を予め溶解した 6) に添加し目的の乳液 12 を得る。

【0093】

(結果)

実施例 16 において得られた乳液 11 は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 16 においては、乳液は得られるものの数日後に相分離が観察され、良好な経時安定性を得ることはできなかった。

【0094】

実施例 17 及び比較例 17

皮膚浸透性評価

(方法)

φ 8.5 mm のプラスチックシャーレ内に、各々 1) ~ 3) を含有するダルベッコ MEM 培地を 1 ml ずつ入れ、ナイロンメッシュ、レンズペーパーを順に敷く。その上に、ヘアレスマウス背部より摘出した皮膚を、表皮がレンズペーパーに接触するようにして置く。このとき真皮側は乾燥を防ぐためパラフィルムで覆う。

30

【0095】

1) 未添加

2) γ-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩	0.50
3) 酢酸γ-トコフェロール	0.50

40

37℃、4 時間経過後に、皮膚をリン酸緩衝水溶液で洗浄しホモジナイズして皮膚内のγ-トコフェロール量を測定した。γ-トコフェロールの定量は、高速液体クロマトグラフィー法により行った。

【0096】

高速液体クロマトグラフィーの測定条件は以下の通り。

カラム: S t o d e x O D S P a k F-411

温度: 40℃

溶離液: メタノール/アセトニトリル = 7/3 (0.02 M 酢酸、0.02 M 酢酸ナトリウムを含有)

50

流速：0.7 ml

検出：蛍光 $E \times 298 \text{ nm}$ $E m 325 \text{ nm}$

【0097】

(結果)

1) $10 \text{ nmol} / \text{g}$ 皮膚

2) $24 \text{ nmol} / \text{g}$ 皮膚

3) $11 \text{ nmol} / \text{g}$ 皮膚

γ-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩で処理を行ったものは、皮膚内のγ-トコフェロール量が有意に増加していた。

【0098】

実施例18及び比較例18

ヒト表皮角化細胞によるγ-トコフェロールへの変換

(方法)

市販の正常ヒト表皮角化細胞を添付の培地で培養し、集細胞して凍結融解法により破碎する。この細胞破碎液に、終濃度が 1 mM となるように1)～3)を添加し 37°C で2時間保持し、反応液中に遊離するγ-トコフェロール量を測定した。γ-トコフェロールの定量は、実施例17、比較例17と同様の条件で高速液体クロマトグラフィー法により行った。

【0099】

1) 未添加

2) γ-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩

3) 酢酸γ-トコフェロール

【0100】

(結果)

1) 検出限界以下

2) $37.5 \text{ nmol} / \text{ml}$ 細胞懸濁液

3) $0.5 \text{ nmol} / \text{ml}$ 細胞懸濁液

γ-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩を添加した細胞破碎液中では、γ-トコフェロール量が有意に増加していた。

【0101】

実施例19

ローション13

1) α-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩

2.00

2) エタノール

5.00

3) プロピレングリコール

5.00

4) パラヒドロキシ安息香酸メチル

0.20

5) 精製水

87.8

(実施例19の製造方法)

1)～4)を均一に分散溶解し、しなながら5)に添加し目的のローション13を得る。

【0102】

比較例19

ローション14

1) α-トコフェロールグリシンエステル

2.00

2) エタノール

5.00

3) プロピレングリコール

5.00

4) パラヒドロキシ安息香酸メチル

0.20

5) 精製水

87.8

(比較例19の製造方法)

1)～4)を均一に分散溶解し、しなながら5)に添加し目的のローション14を得る

10

20

30

40

50

【0103】

(結果)

実施例19において得られたローション13は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例19においては均一に溶解または分散することができず、油滴の浮遊が確認され、溶解性に優れたローションを得ることはできなかった。

【0104】

実施例20

ゲル状外用剤5

1) α -トコフェロールグリシンエステル塩酸塩

10.0

10

2) グリセリン

20.0

3) ミリスチン酸オクチルドデシル

70.0

(実施例20の製造方法)

1)を2)に均一に分散し、しながら3)に添加し目的のゲル状外用剤5を得る。

【0105】

比較例20

ゲル状外用剤6

1) α -トコフェロールグリシンエステル

10.0

2) グリセリン

20.0

3) ミリスチン酸オクチルドデシル

70.0

20

(比較例20の製造方法)

1)を2)に均一に分散し、しながら3)に添加し目的のゲル状外用剤6を得る。

【0106】

(結果)

実施例20において得られたゲル状外用剤5は半透明ゲル状の外観を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例20においてはゲル形成がなされなかった。

【0107】

実施例21

乳液13

1) α -トコフェロールグリシンエステル塩酸塩

5.00

30

2) フロビレングリコール

10.0

3) パラヒドロキシ安息香酸メチル

0.20

4) メチルフェニルポリシロキサン

20.0

5) 精製水

64.8

(実施例21の製造方法)

1)を2)~4)に均一に分散溶解し、しながら5)に添加し目的の乳液13を得る。

【0108】

比較例21

乳液14

1) 酢酸 α -トコフェロール

5.00

40

2) フロビレングリコール

10.0

3) パラヒドロキシ安息香酸メチル

0.20

4) メチルフェニルポリシロキサン

20.0

5) 精製水

64.8

(比較例21の製造方法)

1)を2)~4)に均一に分散溶解し、しながら5)に添加し目的の乳液14を得る。

【0109】

(結果)

実施例 2 1 において得られた乳液 1 3 は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 2 1 においてはエマルジョン形成がされず、乳液を得ることができなかった。

【0 1 1 0】

実施例 2 2

ローション 1 5

1) γ-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩	2. 0 0	
2) エタノール	5. 0 0	
3) フロビレングリコール	5. 0 0	
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0	
5) 精製水	8 7. 8	10

(実施例 2 2 の製造方法)

1) ~ 4) を均一に分散溶解し、しなながら 5) に添加し目的のローション 1 5 を得る。

【0 1 1 1】

比較例 2 2

ローション 1 6

1) γ-トコフェロールグリシンエステル	2. 0 0	
2) エタノール	5. 0 0	
3) フロビレングリコール	5. 0 0	
4) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0. 2 0	
5) 精製水	8 7. 8	20

(比較例 2 2 の製造方法)

1) ~ 4) を均一に分散溶解し、しなながら 5) に添加し目的のローション 1 6 を得る。

【0 1 1 2】

(結果)

実施例 2 2 において得られたローション 1 5 は均一に溶解し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 2 2 においては均一に溶解または分散することができず、溶解性に優れたローションを得ることができなかった。

【0 1 1 3】

実施例 2 3

ゲル状外用剤 7

1) γ-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩	1 0. 0	
2) グリセリン	2 0. 0	
3) ミリスチン酸オクチルドデシル	7 0. 0	

(実施例 2 3 の製造方法)

1) を 2) に均一に分散し、しなながら 3) に添加し目的のゲル状外用剤 7 を得る。

【0 1 1 4】

比較例 2 3

ゲル状外用剤 8

1) γ-トコフェロールグリシンエステル	1 0. 0	
2) グリセリン	2 0. 0	
3) ミリスチン酸オクチルドデシル	7 0. 0	

(比較例 2 3 の製造方法)

1) を 2) に均一に分散し、しなながら 3) に添加し目的のゲル状外用剤 8 を得る。

【0 1 1 5】

(結果)

実施例 2 3 において得られたゲル状外用剤 7 は半透明ゲル状の外観を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 2 3 においてはゲル形成がなされなかった。

【0116】

実施例 24

乳液 15

1) γ-トコフェロールグリシンエステル塩酸塩	5.00
2) フロビレングリコール	10.0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0
5) 精製水	64.8

(実施例 24 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) に添加し目的の乳液 15 を得る 10

【0117】

比較例 24

乳液 16

1) γ-トコフェロールグリシンエステル	5.00
2) フロビレングリコール	10.0
3) パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4) メチルフェニルポリシロキサン	20.0
5) 精製水	64.8

(比較例 24 の製造方法)

1) を 2) ~ 4) に均一に分散溶解し、しなから 5) に添加し目的の乳液 16 を得る 20

【0118】

(結果)

実施例 24 において得られた乳液 15 は良好な使用感触を有し、良好な経時安定性を示した。これに対し、比較例 24 においてはエマルジョン形成がされず、乳液を得ることができなかった。

【0119】

【発明の効果】

本発明の N 原子に置換基を有しないトコフェロールアミノアルキルカルボン酸エステル及び／又はその塩は、単体のトコフェロールに比べ、溶解性、乳化性に優れるものである。さらに皮膚外用剤として適用したときには、皮膚組織中のエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼにより容易に加水分解されて、活性な遊離型のトコフェロールを生成するため、抗酸化作用、生体膜安定化作用、免疫賦活作用、血行促進作用等の効能効果を期待する皮膚外用剤の有効成分として使用することが可能であり、化粧品等として好適に使用することができる。 30

フロントページの続き

(72)発明者 加留部 善晴

福岡県福岡市城南区梅林一丁目6番20号

(72)発明者 松永 和久

福岡県福岡市東区馬出二丁目19番5-303号

(72)発明者 小林 静子

東京都練馬区富士見台2-26-9

Fターム(参考) 4C083 AC102 AC122 AC152 AC352 AC482 AC642 AD661 AD662 BB51 CC02

CC04 CC05 DD01 DD22 DD23 DD27 DD41 EE01 EE12

4C086 AA01 AA02 BA09 MA01 MA04 MA63 NA02 NA03 NA05 NA15

XC29